INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 Nº85

BUSCA REFERENTE AOS DIAS 1, 2 E 3 DE AGOSTO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referentes ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 16 ARTIGOS

A pirâmide apresentada abaixo foi construída a partir do desenho experimental de cada estudo e não da qualidade metodológica de cada referência:

Distribuição da frequência de publicações por classificação metodológica.

SUMÁRIO

VACINA BCG

ESTUDO ECOLÓGICO \ DIVERSOS PAÍSES

Diversos estudos, incluindo ensaios clínicos, vem sendo realizados para avaliar se a vacina BCG possui algum efeito profilático, ou de tratamento, sobre a COVID-19. Com isso em mente, os pesquisadores compararam alguns parâmetros epidemiológicos da COVID-19 entre países com os dados históricos da vacinação BCG nesses locais. Desta forma, neste estudo foi avaliado se casos de COVID-19 e taxas de mortalidade se correlacionavam com a vacinação com BCG para indivíduos nascidos a partir de 1950. Foram incluídos na análise um total de 18 países. Desses, EUA, Espanha, Itália, Reino Unido, Rússia, França, Alemanha, Brasil, Turquia e Irã possuíam mais de 100.000 casos de COVID-19 confirmados em 7 de maio. Além disso, foram incluídos dados da Áustria, Irlanda e Israel, os quais representam países que tiveram um número relativamente baixo de casos. Países que não usavam a BCG na década de 1950 (Portugal, Holanda, Bélgica e Suíça), e que poderiam ser comparados a esses em termos de tamanho da população, também foram adicionados. Além disso, a Austrália foi incluída porque eles tinham um regime de vacinação em vigor desde os anos 50, semelhante ao do Reino Unido. De acordo com os resultados encontrados, os países vacinados com BCG nos anos 50 registraram tanto um número baixo (Austrália, Israel, Áustria, Turquia) quanto um número alto (Irlanda, Reino Unido, França) de mortes por milhão de habitantes. Comparando os países que possuem vacinação com aqueles que nunca vacinaram, não foi possível detectar nenhuma tendência entre esses países, em termos de número total de casos por população. Ademais, o número total de mortes foi geralmente maior nos países que nunca vacinaram e os três países atualmente em uso da vacina BCG apresentaram taxas de mortalidade médias (Portugal, Irlanda) a altas (Brasil). Tanto a Austrália quanto o Reino Unido geralmente vacinam durante a infância, mas as taxas de fatalidade pela COVID-19 diferem entre eles (1,4% na Austrália e 14,8% no Reino Unido). Os autores do artigo também relataram alguns estudos que vem sendo realizados, sobre a possível correlação entre a vacina BCG e o efeito protetor sobre a COVID-19. Entretanto, relatam serem bastante fracas as conclusões encontradas até o momento, principalmente devido a falhas metodológicas dos trabalhos. Concluindo, os autores relatam que, a partir da análise dos dados coletados, não está comprovado o envolvimento da vacinação com BCG como tendo um efeito benéfico contra a COVID-19.[1]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para avaliar estudos ecológicos. Em leitura crítica, as limitações encontradas no estudo foram: os critérios de inclusão e exclusão para a escolha dos países não foram descritos; a metodologia de mensuração da exposição não foi feita de forma clara; fatores de confundimento, os quais podem afetar os resultados, não foram relatados; a análise estatística dos dados não foi reportada. Ademais, os próprios autores identificam no estudo diversos fatores que podem ter influenciado nos resultados encontrados. Por exemplo, o número real de casos para COVID-19 pode ser muito maior do que o relatado por cada um dos países. As taxas de mortalidade também não foram avaliadas igualmente, pois alguns países não contam mortes ocorridas fora do hospital. Além disso, a expressão do número de casos por milhão de habitantes fornece uma correção bastante ruim para as vastas diferenças nas densidades populacionais locais, pois a epidemia é desigualmente distribuída nos países. As taxas de mortalidade também são profundamente afetadas pelo estado dos serviços de saúde locais, o qual varia até mesmo dentro de um país.

VACINA

ESTUDO IN VIVO \ ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA E HOLANDA

Nesse estudo, os autores avaliaram o efeito da vacina candidata Ad26 contra a replicação viral do SARS-CoV-2 em primatas não humanos. Essa vacina objetiva a imunização com apenas uma dose e é baseada em vetores de adenovírus do sorotipo 26 que expressam a proteína *spike* (PS) de SARS-CoV-2 em primatas não humanos. Os autores produziram sete vetores Ad26 que expressam variantes da PS de SARS-CoV-2 que refletem diferentes sequências líderes, formas antigênicas e mutações de estabilização. Foram avaliados 52 macacos *Rhesus* adultos, de 6 a 12 anos de idade, imunizados com vetores Ad26. Os animais receberam uma única imunização de 10 e 11 partículas virais de vetores Ad26 por via intramuscular sem adjuvante na semana 0. Observou-se anticorpos de ligação específicos para receptores do domínio de ligação por ELISA em 31 de 32 animais vacinados até a semana 2 e em todos os animais vacinados até semana 4. Os títulos de anticorpos neutralizantes induzidos pela vacina correlacionaram-se com a eficácia protetora, sugerindo um correlato imune de proteção. Na semana 6, todos os animais foram desafiados com uma dose infecciosa de SARS-CoV-2 pelas vias intranasal e intratraqueal. Todos os 20 controles simulados foram infectados e mostraram um pico mediano de 4,89 (IQR: 3,85–6,51) $\log_{10}$ cópias de sgRNA/ml em BAL. Em contraste, os animais que receberam Ad26 não demonstraram vírus detectáveis (limite de quantificação 1,69 $\log_{10}$ cópias de sgRNA/ml). Como conclusão, os dados demonstram que uma única imunização de vacinas baseadas em vetor Ad26 para SARS-CoV-2 provocou títulos robustos de anticorpos neutralizantes e forneceu proteção completa ou quase completa contra o desafio de SARS-CoV-2 em macacos *Rhesus*.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *The Arrive guidelines*, o estudo apresenta boa qualidade metodológica. No entanto, o plano de estudo, os procedimentos das experiências e as instalações e condições veterinárias dos animais não foram descritos ou foram relatados de forma bem superficial. Não houve justificativa para o tamanho amostral.

CORTICOSTEROIDES

REVISÃO SISTEMÁTICA \ REINO UNIDO

A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) secundária à pneumonite viral é uma das principais causas de alta mortalidade em pacientes com COVID-19. Neste artigo, os autores revisaram sistematicamente a mortalidade associada à SDRA e o papel potencial dos corticosteroides sistêmicos em pacientes com COVID-19. Para tal, os pesquisadores realizaram buscas em 3 diferentes bases de dados, no intuito de selecionar qualquer tipo de estudo publicado entre 01/12/2019 e 10/07/2020 com dados originais sobre a proporção de pacientes com COVID-19 que desenvolveram SDRA e morreram, ou a proporção de pacientes com COVID-19, com ou sem SDRA, que relataram ter recebido tratamento com corticosteroides sistêmicos e morreram. Os autores informaram que 26 estudos e dois relatórios nacionais (França e Espanha) com informações sobre mortalidade associada à SDRA na COVID-19, foram selecionados para as análises. A síntese quantitativa da mortalidade por SDRA envolveu 10.815 pacientes com COVID-19, enquanto que a síntese qualitativa sobre mortalidade de pacientes com COVID-19 (com ou sem SDRA) que usaram corticosteroide e morreram, envolveu 2.489 pacientes. Como resultados, os autores informaram que a mortalidade geral agrupada entre os 10.815 casos de SDRA em pacientes com COVID-19 foi de 39% (IC 95%: 23–56%). A mortalidade combinada na China foi de 69% (IC 95%: 67–72%). Na Europa, a maior mortalidade entre os pacientes com COVID-19 com SDRA foi relatada na Polônia (73%; IC95%: 58–86%), enquanto a Alemanha teve a menor mortalidade (13%; IC95%: 2–29%). A taxa média de mortalidade bruta de pacientes com COVID-19 com uso relatado de corticosteroide foi de 28,0% (quartil inferior: 13,9%; quartil superior: 53,6%). Os autores concluíram que a alta mortalidade na SDRA associada à COVID-19 requer uma estratégia de tratamento rápida e agressiva, incluindo corticosteroides. Informam que a maioria dos estudos desta revisão não incluiu informações sobre o regime posológico da terapia com corticosteroides, no entanto, defendem que a terapia com baixas doses de corticosteroides ou com pulsoterapia parece ter um papel benéfico no tratamento de pacientes com COVID-19 gravemente enfermos.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, o estudo contemplou 07 de 16 critérios listados. Foram limitações do estudo: a pergunta da pesquisa e os critérios de inclusão desta revisão não incluíram os componentes do acrônimo PICO; não houve registro prévio do protocolo antes da realização da revisão; a extração dos dados não foi feita em duplicata; não há lista de estudos excluídos nem justificativas para possíveis exclusões; a ferramenta para avaliação do risco de viés dos estudos individuais não foi adaptada para todos os tipos de estudo incluídos nesta revisão; não há informação sobre as fontes de financiamento dos estudos incluídos; por fim, informa-se que a maioria dos estudos originais incluídos nesta revisão, que relataram mortalidade em pacientes com COVID-19 com uso de corticosteroide eram originários da China, portanto, uma extrapolação desses achados para a população global requer uma investigação mais profunda. Ademais, vários desses estudos não informaram as posologias de corticosteroides utilizadas, foram realizados com uma amostra pequena, e tiveram um tempo de seguimento curto, o que pode ter subestimado a taxa de mortalidade de pacientes com COVID-19 e SDRA.

GLICOCORTICOIDES, HIDROXICLOROQUINA, REMDESEVIR, LOPINAVIR-RITONAVIR

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ *CANADÁ, CHINA, AUSTRÁLIA, CHILE, NORUEGA, ARGENTINA*

O objetivo do estudo foi comparar os efeitos dos tratamentos para COVID-19 por meio de revisão sistemática viva e metanálise em rede. Os dados foram coletados de artigos de pesquisa para a COVID-19 disponibilizados no Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA COVID-19, que inclui 25 bancos de dados eletrônicos e seis bancos de dados chineses adicionais até 20 de julho de 2020. Foram selecionados ensaios clínicos randomizados em que pessoas com suspeita, provável ou confirmada de COVID-19 foram aleatorizadas para tratamento medicamentoso ou tratamento padrão ou placebo. Pares de revisores selecionaram independentemente os artigos elegíveis para análise. Após exclusão de dados duplicados, uma metanálise de rede de efeitos aleatórios *bayesianos* foi realizada. O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado usando uma modificação da Ferramenta Cochrane para avaliação de risco de viés 2.0, e a certeza das evidências usando a classificação da abordagem de avaliação, desenvolvimento e avaliação das recomendações (GRADE). Para cada resultado, as intervenções foram classificadas em grupos do mais ao menos benéfico ou prejudicial, seguindo as orientações do GRADE. 23 ensaios clínicos randomizados foram incluídos na análise realizada em 26 de junho de 2020. A certeza das evidências para a maioria das comparações foi muito baixa devido ao risco de viés (falta de cegamento) e imprecisão grave. Os glicocorticoides foram a única intervenção com evidência de redução da morte em comparação ao atendimento padrão (Redução de risco 37/1.000 pacientes, IC 95%, segurança moderada) e ventilação mecânica (Redução de risco 31/1.000 pacientes, IC 95%, segurança moderada). Essas estimativas são baseadas em evidências diretas; estimativas de rede para glicocorticoides em comparação com o tratamento padrão foram menos precisas devido à heterogeneidade da rede. Três drogas podem reduzir a duração dos sintomas em comparação com o tratamento padrão: hidroxicloroquina (diferença média de -4,5 dias, baixa certeza), remdesivir (-2,6 dias, certeza moderada) e lopinavir-ritonavir (-1,2 dias, baixa certeza). A hidroxicloroquina pode aumentar o risco de eventos adversos em comparação com outras intervenções, e o remdesivir provavelmente não aumenta substancialmente o risco de efeitos adversos que levam à descontinuação do medicamento. Nenhuma outra intervenção incluiu pacientes suficientes para interpretar significativamente efeitos adversos que levam à descontinuação do medicamento. Os autores concluem que os glicocorticoides provavelmente reduzem a mortalidade e a ventilação mecânica em pacientes com COVID-19 em comparação com o tratamento padrão. A eficácia da maioria das intervenções é incerta, porque a maioria dos ensaios clínicos randomizados até o momento foi pequena e possui importantes limitações.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, o artigo contempla 13 dos 15 critérios listados. Os autores citam o financiamento apenas para o Remdesevir, mas não falam sobre os outros medicamentos. Além disso, eles não apresentam a lista de artigos excluídos da revisão e da metanálise.

INTERFERON ALFA 2B E INTERFERON GAMA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ CUBA

Nesse ensaio clínico randomizado, controlado, cegado e de centro único, os autores avaliaram a eficácia e segurança da terapia com interferon (IFN) α2b e IFN-γ no tratamento de pacientes com COVID-19. Os pacientes receberam 3 milhões de unidades internacionais (MUI) de IFN-α2b e 0,5 MUI de IFN-γ duas vezes por semana, durante duas semanas, por via subcutânea; lopinavir-ritonavir 200/50mg a cada 12 horas e cloroquina 250 mg a cada 12 horas (grupo de tratamento n = 30); ou padrão de atendimento no qual receberam 3 MUI IFN α2b, três vezes por semana, por via intramuscular, lopinavir-ritonavir 200/50mg a cada 12 horas e CQ 250mg a cada 12 horas (grupo controle n = 33). A idade mediana no grupo controle foi de 31 (IQR: 19–57) anos e 60% eram do sexo masculino, enquanto no grupo tratamento a idade foi de 42 (IQR: 19–82) anos e a porcentagem de homens foi de 46%. Cinquenta por cento dos pacientes tinham alguma comorbidade; os mais frequentes foram hipertensão (22%), asma (6,3%), diabetes e glaucoma (4,7%). No grupo tratamento, 78,6% dos pacientes foram negativos ao vírus após 4 dias de tratamento, contra 40,6% dos pacientes no grupo controle (p = 0,004). Além disso, o grupo tratamento apresentou negativação de SARS-CoV-2 em 95,8% dos pacientes no dia 5, contra 73,9% no grupo controle (p = 0,0479). A piora dos sintomas respiratórios foi detectada em dois (6,6%) e um (3,3%) pacientes nos grupos tratamentos e controle, respectivamente. Na avaliação com 14 dias, 100% dos pacientes do grupo tratamento receberam alta, enquanto essa taxa foi de 91% no grupo controle. Os autores concluíram que o tratamento com IFN-α2b e IFN-γ foi seguro e superior ao tratamento com IFN α2b na redução do tempo de negativização viral de SARS-CoV-2.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta alto risco de viés. 1. Geração da sequência aleatória: informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento (risco de viés incerto). 2. Ocultação de alocação: utilizando um processo aberto de randomização (lista) (alto risco de viés). 3. Cegamento de participantes e profissionais: estudo não cego ou cegamento incompleto, e o desfecho é susceptível de ser influenciado pela falta de cegamento (alto risco de viés). 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: não houve avaliação cega dos desfechos, e os desfechos avaliados são influenciáveis pela falta de cegamento (alto risco de viés). 5. Desfechos incompletos: razões para perda de dados pode estar relacionada ao desfecho investigado, com desequilíbrio na quantidade de pacientes ou razões para perdas entre os grupos de intervenção (alto risco de viés). 6. Relato de desfecho seletivo: o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados foram reportados de acordo com o que foi proposto (baixo risco de viés). 7. Outras fontes de viés: alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo (alto risco de viés).

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA (IECA) E BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA (BRA)

COORTE RETROSPECTIVA \ REINO UNIDO

Nesta coorte prospectiva, os autores examinaram os históricos de aproximadamente 20% de todos os pacientes testados positivo para COVID-19 na Inglaterra, a fim de determinar se havia uma associação independente entre o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) e a susceptibilidade de ser diagnosticado com COVID-19 (com necessidade de hospitalização), ou de desenvolver a forma grave da COVID-19, traduzido pela necessidade de internação em unidade de terapia intensiva (UTI). Foram utilizados dados de 8,28 milhões de participantes com idades entre 20 e 99 anos, coletados em 1205 serviços de medicina geral na Inglaterra. Os pesquisadores utilizaram modelos de riscos proporcionais de Cox para ajustar a exposição aos IECA e BRA a fatores sociodemográficos, uso de medicações concorrentes e região geográfica dos participantes. Os desfechos primários avaliados foram: (a) COVID-19 diagnosticada por RT-PCR e (b) COVID-19 resultando em internação em UTI. Como resultados, os autores informaram que, dos 19.486 pacientes com COVID-19, 1286 receberam atendimento em UTI. Após análise ajustada para uma ampla gama de fatores de confusão, os IECA foram associados a um risco significativamente reduzido de necessidade de admissão hospitalar por COVID-19 (taxa de risco ajustada [HRa] 0,71, IC 95% 0,67 a 0,74), mas não foram significativamente associados a um risco maior de internação em UTI (HRa 0,89, IC 95% 0,75 a 1,06). As HRa para os BRA foram de 0,63 (IC 95%, 0,59 a 0,67) para a COVID-19, e 1,02 (IC 95%, 0,83 a 1,25) para a internação em UTI. Houve interações significativas entre etnia e IECA e BRA para a COVID-19; o risco de COVID-19 associado a IECA foi maior nos Caribenhos (HRa 1,05, IC 95% 0,87 a 1,28) e nos negros Africanos (HRa 1,31, IC 95% 1,08 a 1,59) do que em brancos (HRa 0,66, IC 95% 0,63 a 0,70). Um risco mais alto de COVID-19 com BRAs foi observado em negros africanos (HRa 1,24, IC 95% 0,99 a 1,58) do que em brancos (HRa 0,56, IC 95% 0,52 a 0,62). Diante dessas observações, os autores concluíram que os IECA e os BRA estão associados a riscos reduzidos de contrair a forma grave da COVID-19, após o ajuste para uma ampla gama de variáveis. Nem os IECA nem os BRA estão associados a riscos significativamente aumentados de receber cuidados em UTI. Ademais, informam que variações entre diferentes grupos étnicos aumentam a possibilidade de efeitos étnicos específicos dos IECA e BRA na susceptibilidade e gravidade da COVID-19, e defendem que mais estudos sejam realizados para confirmar esses resultados.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 6 de 11 critérios foram atendidos. A medida da exposição foi baseada em prescrições de IECA e BRA emitidas, em vez de medicamentos dispensados, o que pode levar a uma avaliação excessiva da exposição aos medicamentos. Uma das medidas de desfecho foi a gravidade da COVID-19 traduzida pela necessidade de internação em UTI, contudo, nem todos os pacientes gravemente doentes no hospital são internados em UTI, o que pode resultar em um viés de seleção. Não foi investigada a relação entre a intensidade e a duração da exposição (uso de IECA e BRA) e os desfechos avaliados no estudo. Não há informação sobre o tempo de seguimento dos pacientes.

TOCILIZUMABE

COORTE RETROSPECTIVA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Este estudo analisou a correlação potencial entre os valores de IL-16 e o impacto da administração de tocilizumabe nos resultados clínicos de pacientes hospitalizados por COVID-19. Foram incluídos 224 pacientes hospitalizados, divididos entre aqueles internados em unidade de terapia intensiva (grupo UTI) e os não internados em UTI (grupo não UTI). Os dados clínicos e o uso de tocilizumabe foram comparados entre esses grupos. O tocilizumabe foi administrado a mais de um quarto do grupo da UTI e a 10,3% da coorte total, além disso, 84,4% dos pacientes receberam hidroxicloroquina, 62,1% dos pacientes receberam azitromicina com maiores proporções no grupo da UTI, e os corticosteroides foram administrados a mais da metade do grupo na UTI. O grupo UTI apresentou maiores taxas de comorbidades, como hipertensão, diabetes e doença coronariana, e IL-6 maior que o grupo não UTI ($p < 0,05$). Idade, pico de IL-6 e pico de D-dímero foram preditores significativos de mortalidade hospitalar (OR: 1,05 [IC 95%: 1,01–1,09], $p = 0,012$; OR: 1,001 [IC 95%: 1,000–1,002], $p = 0,002$; OR: 1,10 [IC 95%: 1,03–1,18], $p = 0,008$). A curva ROC mostrou maior previsibilidade de mortalidade hospitalar com IL-6 no pico do que outros preditores (AUC IL-6 no pico: 0,875 [0,87–0,942], IL-6 na admissão: 0,794 [0,699–0,889], D-dímero no pico 0,787 [0,690–0,883], D-dímero na admissão 0,726 [0,625–0,827]). A incidência de infecções fúngicas foi significativamente maior nos pacientes que receberam tocilizumabe do que naqueles que não receberam (13,0% *vs.* 1,1%, $p < 0,001$). O tocilizumabe não afetou a mortalidade hospitalar após o ajuste, incluindo IL-6 (OR: 1,00 [IC 95%: 0,27–3,72], $p = 0,998$). Os autores concluíram que a idade, o pico de IL-6 e o pico de D-dímero foram preditores significativos de mortalidade hospitalar. O tocilizumabe não diminuiu a mortalidade hospitalar nesta coorte.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, o estudo atendeu 10 de 11 critérios. Como limitações apresentadas pelos autores estão a inclusão de pacientes de um único hospital e o tamanho amostral relativamente pequeno. Além disso, apesar dos ajustes não foi possível eliminar fatores de confusão não ajustados, como por exemplo, o uso de corticosteroides (mais frequente no grupo UTI) e sua relação com o tocilizumabe. O corticosteroide sozinho pode ter causado mais complicações infecciosas do que o tocilizumabe isoladamente. Não ficou claro como as infecções fúngicas foram tratadas em pacientes que receberam tocilizumabe e como o tratamento antifúngico teria influenciado a mortalidade. A falta de diretrizes sobre tratamento com tocilizumabe não permitiu identificar se a medicação foi dada na UTI ou na internação geral, e esta informação não pôde ser incorporada à análise.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

DROGAS ANTIRREUMÁTICAS MODIFICADORAS DE DOENÇA (DMARDS)

COORTE RETROSPECTIVA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Foi realizado um estudo observacional para caracterizar as taxas de hospitalização e óbito em pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas, incluindo artrite reumatoide (AR) e espondiloartrite (SpA), afetadas pela COVID-19, e analisar as associações entre comorbidades e medicamentos imunomoduladores no resultado da infecção. Foram incluídos 103 pacientes com artrite inflamatória e COVID-19, sendo 80 deles confirmados e 23 altamente suspeitos, 26% necessitaram hospitalização e 4% morreram, mediana de idade de 70 anos entre os óbitos. A taxa de letalidade aumentou com a idade, sendo 41% em pessoas com mais de 65 anos (IC 95%: 19–67%). A mediana de idade entre os hospitalizados foi de 60 anos e dos pacientes ambulatoriais foi de 51 anos. A razão de chances (OR) de hospitalização em hipertensos foi de 3,33 (IC95%: 1,16–9,60, $p = 0,03$) e em pessoas com DPOC foi de 6,75 (IC95%: 0,66–68,98, $p = 0,11$). O uso de bloqueadores de TNF e IL-17 não foi estatisticamente diferente entre os dois grupos (22% hospitalizados *vs.* 45% ambulatoriais). Nenhum paciente em uso de bloqueadores de IL foi hospitalizado, porém, apenas 5 utilizavam esses medicamentos. O uso de bloqueadores de JAK (JAKi) foi mais comum nos hospitalizados. O uso de metotrexato e hidroxicloroquina foi semelhante nos dois grupos, enquanto o uso crônico de glicocorticoide oral foi significativamente mais comum nos hospitalizados. Pacientes em uso de glicocorticoides orais mostraram uma razão de chances para hospitalização de 21,1 (IC95%: 4,09-109,03, $p < 0,001$). O uso de JAKi teve uma OR = 6,24 (IC 95%: 1,49–26,24, $p = 0,01$). Essa relação persistiu para glicocorticoides orais (OR: 26,22, IC 95%: 3,82 a 180,19, $p = 0,001$) e JAKis (OR: 10,23, IC95%: 1,88–55,51, $p = 0,007$) após ajuste. Para JAKis a OR se manteve significativa apenas no grupo SpA (OR:17,6, IC95%: 1,04–299,69, $p = 0,047$). Pacientes com artrite reumatoide (AR) apresentaram maior taxa de hospitalização (38% *vs.* 16%, $p = 0,02$), do que pacientes com Spa, estes pacientes também eram mais velhos (56 *vs.* 49, $p = 0,005$), maioria do sexo feminino (87% *vs.* 60%, $p = 0,003$). O uso de metotrexato (51% *vs.* 20%, $p = 0,002$) e hidroxicloroquina (21% *vs.* 5%, $p = 0,03$) foi significativamente maior na AR. Pacientes com AR também tiveram maior probabilidade de usar glicocorticoides orais em comparação com aqueles com SpA (23% *vs.* 4%, 170 $p = 0,007$). Os autores concluíram que pacientes idosos com comorbidades e aqueles que recebem glicocorticoides orais, mas não terapia biológica anti-citocinas, têm maior risco de serem hospitalizados após contrair COVID-19. Além disso, eles ressaltaram que mais estudos são necessários para entender se as terapias imunomoduladoras afetam a incidência da COVID-19.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, o estudo atendeu 9 de 11 critérios. As principais limitações do estudo apontadas pelos autores foram o tamanho amostral e um número limitado de casos hospitalizados, o que impede a generalização dos resultados. Nem todos os pacientes altamente suspeitos de infecção por COVID-19 podem, na verdade, ter verdadeiramente a doença. A coorte foi tendenciosa para pacientes com SpA pois três centros distintos recrutaram pacientes com estas condições.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

COLCHICINA

COORTE RETROSPECTIVA \ *ITÁLIA*

A colchicina foi considerada como estratégia para tratamento de COVID-19 com base em efeitos anti-inflamatórios bem reconhecidos e em suas propriedades antivirais em potencial. Neste estudo, a colchicina foi usada para tratar pacientes com COVID-19 e seus efeitos comparados aos de pacientes que receberam “tratamento padrão”. No hospital público de Esine, Lombardia, norte da Itália, 140 pacientes internados com COVID-19 confirmados por teste virológico e radiografia, admitidos no período de 5 a 19 de março de 2020, foram tratados com protocolo padrão estabelecido pelas diretrizes locais (hidroxicloroquina e/ou dexametasona intravenosa; e/ou lopinavir/ritonavir). Eles foram comparados com 122 pacientes, admitidos entre 19 de março e 5 de abril de 2020, tratados com colchicina (1 mg/dia) e protocolo padrão. O tratamento com antivirais foi interrompido antes da administração da colchicina, devido à possível interação. A HCQ foi administrada V.O., 200 mg, 2x/dia; e a dexametasona I.V., 20 mg/dia por 5 dias, seguidos de 10 mg/dia por mais 5 dias. Os pacientes receberam antibiótico e outros suportes quando necessário. Os pacientes tratados com colchicina tiveram uma melhor taxa de sobrevida em comparação com aqueles que receberam apenas o tratamento padrão aos 21 dias de acompanhamento (84,2% (Erro padrão = 3,3%) *vs.* 63,6% (SE = 4,1%), $p = 0,001$). A análise de sobrevida por regressão dos riscos proporcionais de Cox mostrou que um menor risco de morte foi associado de forma independente ao tratamento com colchicina (HR = 0,151 (IC 95% 0,062 a 0,368), $p < 0,0001$), enquanto a idade avançada mostrou uma piora na PaO_2/FiO_2 e na maior concentração sérica de ferritina, ambos associados a um risco maior de mortalidade. Os autores concluem que este estudo pode ser considerado uma prova de conceito que apoia o possível uso de colchicina no tratamento da fase inicial do COVID-19, com o objetivo de controlar a resposta inflamatória do hospedeiro. No entanto, eles reforçam que, tanto a eficácia quanto a segurança da droga, devem ser determinadas em ensaios clínicos controlados.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Systematic Reviews Checklist for Cohort Studies*, o estudo contempla apenas 5 dos 11 critérios listados. Os autores não deixam claro o histórico dos pacientes incluídos no estudo e nem mencionam a ocorrência de outras doenças já pré-existentes. Não foram apresentados a dose e o tempo de tratamento com os antivirais lopinavir/ritonavir, bem como não fica claro por quanto tempo os pacientes receberam HCQ. Essas e outras variáveis de confusão não são discutidas no texto e podem ter tido influência sobre os resultados observados.

GLICOCORTICOIDES

TRANSVERSAL \ *CHINA*

Neste estudo, o objetivo foi identificar a eficácia clínica da terapia com glicocorticoides (GC) no tratamento de pacientes com pneumonia por COVID-19. Dessa forma, dados com parâmetros clínicos e laboratoriais de 308 pacientes foram coletados de maneira retrospectiva em uma clínica de febre do Hospital Pulmonar de Wuhan (cidade de Wuhan, província de Hubei, China). Desses, 216 receberam doses baixas (equivalente 0,75–1,5 mg/kg/d) de tratamento com GC, especialmente metilprednisolona. Devido a dados incompletos e perda de seguimento, foram incluídos 104 pacientes, dos quais 86 receberam GC e 18 não (grupo controle) para análise. Os autores reportam que houve inúmeras diferenças nos achados laboratoriais entre o grupo de GC e o grupo controle, incluindo menor contagem de linfócitos (p < 0,001) e maior proteína C-reativa sérica (p < 0,001) no grupo GC. Comparado com o grupo controle, a terapia com GC não influenciou significativamente o curso clínico da pneumonia por COVID-19, incluindo o progresso da imagem e o tempo de negativação da carga viral, nem os eventos adversos da pneumonia por COVID-19. Além disso, não houve diferença estatística na taxa de cura dos pacientes com pneumonia por COVID-19 entre os grupos GC e controle (73 [84,9%] *vs.* 15 [83,3%], p = 0,85). Baseados em dados publicados recentemente, os autores concluem que para o tratamento da pneumonia por COVID-19, é necessária uma investigação aprofundada para determinar o momento e a dosagem de GC necessários para inibir a resposta inflamatória por COVID-19.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 5 de 8 critérios foram contemplados. Além das limitações inerentes a estudos observacionais retrospectivos e do reduzido tamanho amostral, os pacientes não necessariamente tinham a COVID-19 diagnosticada por RT-PCR, tendo sido incluídos pacientes com sintomas clínicos. Destaca-se ainda que variáveis de confusão não foram identificadas e, por isso nenhuma estratégia foi utilizada para lidar com estas.

TOCILIZUMABE

RELATO DE CASO \ *ITÁLIA*

Trata-se de relato de caso de síndrome respiratória aguda grave associada à COVID-19 (CARDS) gerenciado com tocilizumabe (TCZ) e ventilação não invasiva (VNI) realizado em posicionamento prona (PP). Um paciente do sexo masculino, branco, de 54 anos e 100 kg, IMC 29, foi internado no hospital por dispneia e taquipneia, febre, mal-estar e tosse seca. A avaliação clínica mostrou hipóxia com saturação periférica de oxigênio (SpO_2) de 89% no ar ambiente. O paciente não apresentava comorbidades pré-existentes. Também foram encontrados os valores elevados de proteína C reativa (PCR; 193 mg/L), lactato desidrogenase (LDH; 467 U/L) e ferritina (937 µg/mL). O dímero D foi de 0,92 µg/mL e o tempo de protrombina foi de 12,2 s. A concentração de IL-6 no plasma foi de 93 pg/mL. Após um ciclo curto de oxigenoterapia, a VNI foi iniciada devido à falta de resposta. Nesta fase, a condição do paciente não era ideal para pronação. O diagnóstico de COVID-19 foi confirmado por

rt-PCR e ele iniciou a terapia com lopinavir/ritonavir (400/100 mg 2x/dia), hidroxicloroquina (400 mg 2x/dia no primeiro dia, depois 200 mg 2x/dia), azitromicina (500 mg/dia) e enoxaparina (1 mg/kg 2x/dia). No entanto, nas próximas 48 horas o quadro clínico não apresentou melhora, com febre persistente (até 40° C) e baixa relação PaO_2/FiO_2. A tomografia computadorizada confirmou o quadro de um processo inflamatório bilateral grave. Assim, o paciente recebeu tocilizumabe (8 mg/kg, IV, 800 mg). Após 2 h, a febre desapareceu e o quadro clínico melhorou progressivamente, permitindo um teste da VNI na posição prona. Após 96 h da administração da TCZ, houve uma melhora clínica significativa. A dispnéia foi resolvida, a saturação de oxigênio foi de 96% e houve diminuição da PCR (35 mg/L). A concentração de IL-6 aumentou para 267 pg/mL. A tomografia computadorizada mostrou uma melhora significativa no processo inflamatório pulmonar. Embora os achados patológicos não tenham sido completamente resolvidos, houve uma rápida e evidente redução das extensas opacidades em vidro fosco demonstradas nas tomografias antes do tratamento. Nove dias após a administração da TCZ, o paciente realizou SpO_2 de 98% em ar ambiente e recebeu alta hospitalar completamente recuperado dos sintomas de COVID-19. Os autores concluem que a peculiaridade do caso foram os resultados positivos rápidos após apenas uma dose de TCZ.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 7 de 8 critérios foram contemplados no relato. Como limitação, destaca-se que os autores não descreveram a falta ou presença de eventos adversos devidos aos tratamentos administrados. Ademais, pontua-se que relatos de caso são estudos que não oferecem evidências fortes para tomada de decisão.

TOCILIZUMABE

RELATO DE CASO \ *JAPÃO*

Trata-se do relato de caso de uma mulher, 51 anos, que possuía artrite reumatoide e que recebia tocilizumabe (TCZ) como tratamento. Duas semanas após a última injeção de TCZ, a filha dela foi diagnosticada com COVID-19 e, como apresentava tosse e desconforto respiratório e uma tomografia indicou lesões pulmonares bilaterais em vidro fosco, foi testada e também diagnosticada com COVID-19. Como apresentava sintomas leves e sua saturação de oxigênio era boa, foi apenas monitorada em casa e o tratamento com TCZ temporariamente suspenso. Quinze dias depois, a artralgia voltou a aparecer, porém não houve agravamento dos sintomas respiratórios. Um mês depois estava livre de sintomas respiratórios, a tomografia indicou desaparecimento das lesões pulmonares, o tratamento com TCZ foi retomado, levando a melhora da artrite. Os autores concluem que o tratamento com TCZ pode ser descontinuado em pacientes que desenvolvem a COVID-19 sem tempestade de citocinas, porém recomendam que mais casos sejam avaliados.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, nenhum critério foi contemplado. Neste breve relato de caso os autores apresentam a suspensão de um tratamento em andamento para outra doença que não a COVID-19.

ANAKINRA

RELATO DE CASO \ *TURQUIA E ITÁLIA*

Trata-se do relato de caso de um homem, 33 anos, previamente saudável que se apresentou no pronto-socorro hospitalar com dor torácica retroesternal progressiva nos últimos 5 dias. Ele descreveu piora da dor ao sentar-se para a frente e não responder ao diclofenaco. Ele também relatou dor lombar intensa que começou uma semana antes de sua chegada ao pronto-socorro. Seus exames físicos estavam inalterados, mas o exame sanguíneo mostrou aumento de proteína C-reativa (PCR), de troponina, IL-6 e linfonepia e o *swab* para SARS-CoV-2 foi positivo. Foi iniciado tratamento com HCQ (400mg 2x/d no primeiro dia seguido de 200mg 2x/d por mais 5 dias) e moxifloxacino. Contudo, no dia 3 de hospitalização a dor torácica piorou e, após exames, foi diagnosticado com pericardite, quando se iniciou a enoxaparina (40mg 2x/d), colchicina (0,5mg 2x/d) e indometacina (25 mg 3x/d). Cinco dias depois, a febre e a dor no peito persistiram, enquanto a PCR e o dímero-D aumentaram significativamente, apesar do tratamento contínuo com colchicina e indometacina. Como sua condição não melhorou, foi iniciada a administração subcutânea de anakinra (100 mg/dia). A dor no peito foi imediatamente aliviada. Os valores de PCR e dímero-D normalizaram-se 7 dias após o início da anakinra, além do ecocardiograma. O anakinra foi descontinuado 7 dias depois e o paciente recebeu alta em boas condições clínicas e estava bem em sua visita de acompanhamento duas semanas após a alta hospitalar.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 6 de 8 critérios foram contemplados. Como limitações, as características demográficas do paciente não foram descritas, e os eventos adversos não foram mencionados.

FAVIPIRAVIR

SÉRIE DE CASOS \ *JAPÃO*

O presente estudo descreve os efeitos de um coquetel de medicamentos, composto por um antiviral, um esteroide e um anticoagulante, no tratamento de casos graves de COVID-19. Os autores realizaram um estudo prospectivo, em um centro médico localizado em Osaka, Japão, no qual um total de 13 pacientes diagnosticados com COVID-19, e que necessitavam de ventilação mecânica, foram incluídos na análise. O protocolo de tratamento utilizado para estes pacientes foi composto por: Favipiravir 3600 mg no dia 1 e 1600 mg do dia 2 ao 14, metilprednisolona 1000 mg por 3 dias, e heparina de baixo peso molecular 2000 UI, 12/12 h ou heparina não fracionada 10,000–12,000 UI/dia. Cabe ressaltar que a metilprednisolona foi administrada apenas a partir do quinto dia após o início do tratamento com favipiravir. A idade média foi de 63 anos (IQR: 46 - 80 anos), e o tempo em dias desde o aparecimento dos sintomas até a primeira administração de favipiravir foi, em média, de 8,7 dias. Os principais desfechos analisados foram a razão PaO2/FIO2, concentração de interleucina-6 (IL-6) e de presepsina. Ao longo dos dias de internação e tratamento (total = 17), os pacientes apresentaram uma redução das concentrações sanguíneas de IL-6 e de presepsina, e um

aumento da razão PaO_2/FIO_2. Os pesquisadores relatam, ainda, que a inflamação e a tempestade de citocinas continuaram após a administração do favipiravir, podendo ser controladas com esteroides nos pacientes. No entanto, os resultados sugeriram que o favipiravir teve algum benefício e ajudaram a informar uma estratégia de tratamento para COVID-19 grave.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, os autores atenderam 5 de 10 critérios. Como os próprios autores mencionaram no texto, o estudo possui algumas limitações, como amostra pequena e coleta de dados de apenas um centro. Além disso, outros pontos precisam ser relatados. A condição clínica dos pacientes à admissão e durante o tratamento não foi descrita de forma clara, e apenas alguns parâmetros bioquímicos foram mensurados e apresentados em forma de planilha. Ainda, os dados demográficos dos participantes não foram descritos, podendo diversos fatores de confundimento terem interferido nos resultados. Os desfechos do grupo tratado não foram comparados com um grupo controle e o acompanhamento dos pacientes após a intervenção não foi reportado.

VITAMINA C

REVISÃO NARRATIVA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Trata-se de uma revisão que descreve vários estudos pequenos sobre a vitamina C para tratar doenças emergentes, inclusive a COVID-19. Um comitê médico, convocado pelo governo de Xangai, aconselhou a expansão dos usos clínicos do ascorbato ingerido para profilaxia e terapia intravenosa em doses mais altas para a COVID-19. A vitamina C, também conhecida como ácido ascórbico ou ascorbato, tem propriedades antioxidantes e parece geralmente estar esgotada em pessoas com infecções subjacentes. Resultados criticamente diferentes foram relatados em duração e níveis de ascorbato, dependendo da via de exposição. O ascorbato administrado por via intravenosa fornece efeitos anti-oxidantes, anti-carcinogênicos e anti-mutagênicos, incluindo quimiotaxia de neutrófilos, fagocitose e consequente depuração microbiana. Além disso, o ascorbato promove a proliferação de células T e *natural killer* (NK) e modula suas funções contra cânceres e proliferação viral, aprimorando a função de macrófagos. A incapacidade de estudos anteriores mostrarem eficácia para o ascorbato pode estar em uma falha fundamental em diferenciar entre doses nutricionais e farmacológicas. Para aplicações terapêuticas para a COVID-19, o protocolo de Xangai recomenda que o regime de dosagem permita alcançar altos níveis plasmáticos sustentados através de doses duas vezes ao dia de 12 a 15 g administradas a 12 ml/h. A recomendação de dosagem varia de acordo com a gravidade da doença, variando de 50 a 200 mg/kg/dia a até 16.000 mg/kg/dia por via intravenosa. Em seguida, os autores mencionam algumas entrevistas com médicos, os quais relataram melhora de seus pacientes com COVID-19 com tratamento com ascorbato, assim como relatos de possível profilaxia com esse mesmo tratamento. Um documento recente do painel de especialistas do NIH afirma que um regime de 1,5 g/kg de peso corporal é seguro e bem tolerado. Dois estudos em andamento no Canadá e na China estão avaliando o ascorbato em pacientes internados na UTI com sepse, incluindo a COVID-19. Os autores consideram importante a opção de usar o ascorbato, por ser de custo relativamente baixo e não tóxico,

tendo em vista o crescente impacto que a COVID-19 está tendo na saúde pública e na economia global. Os autores declaram estar cientes das limitações dos relatos apresentados. Por fim, concluem que os ensaios clínicos randomizados serão essenciais para concluir sobre sua eficácia.[15]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação de revisões narrativas. Em leitura crítica, os autores reúnem observações empíricas de médicos, no que se parecem pequenas entrevistas. No entanto, não citaram artigos publicados que tenham estudado a influência da vitamina C no tratamento da COVID-19. As publicações citadas se referiam a outros vírus respiratórios. São necessários ensaios clínicos randomizados para concluir sobre a eficácia do tratamento e/ou profilaxia com ascorbato para a COVID-19.

MEDICAMENTOS DIVERSOS

REVISÃO NARRATIVA \ *CANADÁ*

Remdesivir, lopinavir/ritonavir, umifenovir, favipiravir, darunavir, hidroxicloroquina, cloroquina, colchicina, azitromicina, anakinra, canakinumabe, tocilizumabe, siltuximabe, sarilumabe, interferon β-1, interferon α-2b, baricitunibe, ruxolitinibe, fedratinibe, metilprednisolona e dexametasona. Trata-se de uma revisão dos medicamentos que estão sendo utilizados no manejo da COVID-19 e suas propriedades anti-inflamatórias. Os autores também investigaram se esses medicamentos interagem diretamente com a enzima conversora de angiotensina (ECA 2), que é um componente crucial da entrada do SARS-CoV-2 nas células. Assim, os autores discorrem que as evidências mais recentes indicam que as reações imunológicas do hospedeiro ao SARS-CoV-2 estão associadas a respostas hiperinflamatórias, como a tempestade de citocinas, que desempenham um papel importante na gravidade e morte por COVID-19 e geralmente associadas ao mau prognóstico da doença. Portanto, a erradicação do vírus com terapia antiviral possivelmente não é uma estratégia suficiente para reverter os efeitos colaterais da doença, principalmente os danos causados pela inflamação. Assim, durante a doença, é importante combater simultaneamente o vírus e gerenciar os sintomas resultantes do processo inflamatório. O levantamento feito pelos autores mostram que todos os medicamentos usados para tratar pacientes com COVID-19 têm efeitos anti-inflamatórios diretos ou indiretos. São estes: remdesivir, lopinavir/ritonavir, umifenovir, favipiravir, darunavir, hidroxicloroquina, cloroquina, colchicina, azitromicina, anakinra, canakinumabe, tocilizumabe, siltuximabe, sarilumabe, interferon β-1, interferon α-2b, baricitunibe, ruxolitinibe, fedratinibe, metilprednisolona e dexametasona. Com relação ao efeito sobre o sistema renina-angiotensina, é importante ressaltar que, embora os medicamentos listados possam ser desprovidos de efeitos diretos sobre o mesmo, seu efeito anti-inflamatório influencia indiretamente o sistema. Contudo, os autores comentam que os dados sobre os efeitos benéficos desses medicamentos não são convincentes, pois muitos relatórios são apenas observações clínicas que carecem da inclusão de placebo ou grupo controle. Assim, não está claro se o paciente teria se recuperado mesmo sem o uso desses medicamentos. Os autores concluem que manifestação clínica grave da COVID-19 é mais provável devido às reações imunológicas do hospedeiro e que os processos inflamatórios podem resultar

em doenças graves e morte. Posto isso, controlar a inflamação com rapidez e tempo suficiente com medicamentos anti-inflamatórios adequados é a chave para gerenciar com sucesso a doença.[16]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação de revisões narrativas. Em leitura crítica, os autores fizeram um vasto levantamento da literatura atualmente disponível, utilizando um método sistemático para tal. Discutem os resultados obtidos à luz das novas evidências e de aprendizados do passado com o uso de anti-inflamatórios para tratamento de doenças infecciosas e com possíveis alterações e/ou prejuízo das funções cardíacas, o que também pode estar prejudicado na COVID-19.

REFERÊNCIAS

1. Wassenaar T, Buzard GS, Newman DJ. **BCG vaccination early in life does not improve COVID-19 outcome of elderly populations, based on nationally reported data.** Letters in Applied Microbiology. 2020. https://doi.org/10.1111/lam.13365
2. Mercado NB, Zahn R, Wegmann F, *et al.* **Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques.** Nature (2020). Doi: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2607-z
3. Hasan S S, Capstick T, Ahmed R *et al.* **Mortality in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome and corticosteroids use: a systematic review and meta-analysis, Expert Review of Respiratory Medicine, 2020, DOI: 10.1080/17476348.2020.1804365**
4. Siemieniuk RAC, Bartoszko JJ, *et al.* **Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis, 2020.** BMJ, doi: 10.1136/bmj.m2980.
5. Esquivel-Moynelo I, Pérez-Escribano J, Duncan-Roberts Y, *et al.* **Effect and safety of combination of interferon alpha-2b and gamma or interferon alpha-2b for negativization of SARS-CoV-2 viral RNA.** Preliminary results of a randomized controlled clinical trial. MedRxiv preprint. Doi: https://doi.org/10.1101/2020.07.29.20164251
6. Hippisley-Cox J, Young D, Coupland C, *et al.* **Risk of severe COVID-19 disease with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers: cohort study including 8.3 million people.** Heart, 2020;0:1–9. Epub ahead of print: [03/08/2020]. doi:10.1136/heartjnl-2020-317393
7. Maeda T, Obata R, DO D, Kuno T. **The Association of Interleukin-6 value, Interleukin inhibitors and Outcomes of Patients with COVID-19 in New York City.** Journal of Medical Virology. 28 de julho de 2020; doi: 10.1002/jmv.26365
8. Haberman RH, Castillo R, Chen A, Yan D, Ramirez D, Sekar V, *et al.* **COVID-19 in Patients with Inflammatory Arthritis: A Prospective Study on the Effects of Comorbidities and DMARDs on Clinical Outcomes.** Arthritis Rheumatol. Accepted Author Manuscript. doi: 10.1002/art.41456
9. Scarsi M, Piantoni S, *et al.* **Association between treatment with colchicine and improved survival in a single-centre cohort of adult hospitalised patients with COVID-19 pneumonia and acute respiratory distress syndrome, 2020.** Ann Rheum Dis, doi:10.1136/annrheumdis-2020-217712
10. Hu Y, Wang T, Hu Z, Wang X, Zhang Z, Li L, Peng P. **Clinical efficacy of glucocorticoid on the treatment of patients with COVID-19 pneumonia: A single-center experience.** Biomed Pharmacother. 2020 Jul 28;130:110529. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110529.
11. Cascella M, Mauro I, De Blasio E, Crispo A, Del Gaudio A, Bimonte S, *et al.* **Rapid and Impressive Response to a Combined Treatment with Single-Dose Tocilizumab and NIV in a Patient with COVID-19 Pneumonia/ARDS.** Vol. 56, Medicina (Kaunas, Lithuania). Switzerland; 2020.
12. Yamada Z, Nanki T. **COVID-19 in a Patient With Rheumatoid Arthritis During Tocilizumab Treatment.** J Clin Rheumatol. 2020 Jul 23. doi: 10.1097/RHU.0000000000001576. Online ahead of print.
13. Karadeniz H, Yamak BA, Özger HS, Sezenöz B, Tufan A, Emmi G. **Anakinra for the Treatment of COVID-19-Associated Pericarditis: A Case Report.** Cardiovasc Drugs Ther. 2020 Jul 30:1-3. doi: 10.1007/s10557-020-07044-3.
14. Yamamura H, Matsuura H, Nakagawa J *et al.* **Effect of favipiravir and an anti- inflammatory strategy for COVID-19.** Critical Care (2020). https://doi.org/10.1186/s13054-020-03137-5.
15. Cheng RZ, Kogan M, Davis D. **Ascorbate as Prophylaxis and Therapy for COVID-19—Update From Shanghai and U.S.** Medical Institutions. Glob Adv Heal Med [Internet]. 2020 Jan

1;9:2164956120934768. Available from: https://doi.org/10.1177/2164956120934768

16. Gilzad-Kohan H, Jamali F. **Anti-Inflammatory Properties of Drugs Used to Control COVID-19 and their Effects on the Renin-Angiotensin System and Angiotensin-Converting Enzyme-2.** J Pharm Pharm Sci. 2020;23:259-277. doi: 10.18433/jpps31346.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Boletim Ética em Pesquisa** – Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 33: página 1-página 83.

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Informe diário de evidências:** COVID-19: n. 85: busca realizada em 1, 2 e 3 de agosto de 2020. Brasília, DF, 2020.

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
5	01/04/2020	Avaliação de protocolo de tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo clínico fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV2	Sociedade Benef. Israelita Bras.
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — pacientes não hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília - DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas estratégias terapêuticas em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
27	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
28	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG
29	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
31	21/04/2020	Avaliação do uso terapêutico da hidroxicloroquina em pacientes acometidos pela forma leve da COVID-19: ensaio clínico randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
32	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
34	25/04/2020	O uso da fototerapia de uvb com banda estreita na prevenção de infecções virais hospitalares durante a pandemia de COVID-19: um ensaio clínico randomizado e aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
35	25/04/2020	Intervenção percutânea cardiovascular assistida por robô como estratégia para reduzir o risco de contaminação intra-procedimento pelo COVID-19 e outros vírus respiratórios – um estudo piloto para minimizar a exposição de pacientes e profissionais da saúde ao ar exalado durante a intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
36	26/04/2020	Estudo clínico de fase I para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
37	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
38	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP
39	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
41	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID 19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
42	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
43	05/12/2020	Atenção em saúde mental por teleatendimento para profissionais de saúde no contexto da infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
44	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
45	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
46	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
47	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS
48	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
51	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
52	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
53	20/05/2020	Plasma convalescente para pacientes críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
54	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
55	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
56	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
57	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
58	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
59	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumonia por COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
61	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
62	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
63	25/05/2020	Avaliação da eficácia e segurança das células-tronco mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
64	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
65	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
66	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
67	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
68	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
69	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
70	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
71	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
72	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
73	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
74	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
75	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
76	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
77	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
78	01/06/2020	Uso de plasma convalescente como alternativa no tratamento de pacientes críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
79	03/06/2020	Plasma de convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
80	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
81	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
82	02/06/2020	Avaliação de eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
83	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
84	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
85	02/06/2020	Ventilador de exceção para a COVID-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
86	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
87	04/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
88	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
89	08/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo
90	08/06/2020	Eficácia da suplementação de vitamina D no tempo de internação e uso de ventilação mecânica em pacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado duplo-cego	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO
91	08/06/2020	Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave.	Departamento de Bioquímica – Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
92	08/06/2020	Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
93	06/06/2020	Produção de insumos e desenvolvimento de novas tecnologias para diagnóstico molecular e imunológico de COVID-19	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
94	10/06/2020	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado para avaliação do uso de hidroxicloroquina ± azitromicina ou imunoglobulina em pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 nos Hospitais Universitários Federais da Rede Ebserh	Empres Brasileira de Serviços Hospitalares – EBSERH
95	10/06/2020	Estudo de prevalência de tromboembolismo venoso, preditores de prognóstico e tromboprofilaxia farmacológica na COVID-19	Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
96	13/06/2020	Validação clínica de respirador de propulsão mecânica para uso em pacientes do Hospital das Clínicas da FMUSP para posterior utilização nas UTI's de pacientes acometidos pela doença COVID-19, que necessitam de assistência respiratória mecânica	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
97	13/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco – UFPE
98	13/06/2020	Anticorpos recombinantes: uma promissora imunoterapia contra a pandemia COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz
99	13/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19	Universidade Federal do Ceará/PROPESQ
100	15/06/2020	Um estudo de fase 1B, duplo-cego, controlado por placebo, de variação de dose para avaliar a segurança, farmacocinética, e efeitos anti-virais de galidesivir administrado via infusão intravenosa aos participantes com febre amarela ou COVID-19. Protocolo BCX4430-108/DMID 18-0022.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
101	15/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação Universidade Federal do Ceará (PROPESQ/UFC)

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
102	15/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
103	18/06/20	Uso de BCG como prevenção de COVID-19 em profissionais de saúde	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
104	18/06/20	Estudo de Fase 2, aberto, randomizado de eficácia e segurança de acalabrutinibe com os melhores cuidados de suporte versus os melhores cuidados de suporte em participantes de pesquisa hospitalizados com COVID-19.	Associação Beneficente Síria – São Paulo (SP)
105	18/06/20	Utilização da enoxaparina em dose anticoagulante em pacientes hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
106	18/06/20	Estudo internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e a segurança da dapagliflozina na insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19 – DARE19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein
107	22/06/20	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes ambulatoriais com COVID 19	Associação Brasileira de Ozonioterapia (Aboz)
108	22/06/20	Efetividade terapêutica do plasma de convalescente de COVID-19 produzido pelo HEMOPE: Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado	Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – FCM/UPE
109	22/06/20	Uso de plasma convalescente em portadores de COVID-19	Secretaria Estadual de Saúde de Goiás Hemocentro Coordenador Estadual de Goiás Dr. Nion Albernaz (SES – GO/Hemogo)
110	22/06/20	Uso de ANTI-IL17 em pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) associada a COVID-19	Fundação de Desenvolvimento da Pesquisa Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG
111	22/06/20	Estudo randomizado duplo-cego de ruxolitinibe em pacientes com síndrome de desconforto respiratório agudo por SARS-COV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
112	22/06/20	Estudo de fase 2, multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de ANG-3777 em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 confirmada.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
113	25/06/20	Avaliação da eficácia de diferentes antimicrobianos na redução da carga viral salivar de SARS-CoV-2 Um estudo clínico controlado e randomizado	Universidade Federal do Rio Grande do Sul UFRGS
114	25/06/20	Avaliação do uso de metilprednisona em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda por COVID-19	Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo – Iamspe
115	25/06/20	214094-Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do otilimabe IV em pacientes com doença pulmonar grave relacionada ao COVID-19	Instituto de Infectologia Emílio Ribas Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
116	25/06/20	I4V-MC-KHAA – Estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos de baricitinibe em pacientes com infecção por COVID-19	Hospital Santa Paula – SP
117	25/06/20	Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do remdesivir com tocilizumabe em comparação ao remdesivir com placebo em pacientes hospitalizados com pneumonia grave pela COVID-19. Protocolo Wa42511	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
118	29/06/20	A eficácia da heparina e do tocilizumabe na melhora clínica de pacientes com infecção grave pela COVID-19: um ensaio clínico multicêntrico randomizado (HEPMAB-COVID TRIAL)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
119	29/06/20	ESTUDO CoV-Hep: Ensaio clínico randomizado e pareado comparando modalidades de anti-coagulação regional em hemodiálise veno-venosa continua em portadores de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
120	29/06/20	PDY16879: Estudo fase 1b, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e o efeito imunomodulador do inibidor de RIPK1 SAR443122 em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
121	29/06/20	Um estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e atividade antiviral de BLD 2660 em pacientes hospitalizados com diagnóstico recente de COVID-19 em comparação com o padrão de cuidados.	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP
122	29/06/20	Protocolo CINC424J12301-Estudo de Fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança de ruxolitinibe em pacientes com tempestade de citocinas associada à COVID-19 (RUXCOVID)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
123	02/07/20	Terapia celular para o tratamento da insuficiência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico piloto utilizando células mesenquimais.	Hospital São Rafael – HSR/Bahia
124	02/07/20	Estudo de eficácia da vacina oral da pólio (VOP) na prevenção da COVID-19 em adultos	Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC
125	02/07/20	Estudo clínico para avaliar a segurança e tolerabilidade de infusão intravenosa de plasma do sangue de cordão umbilical e placentário humano (Plasmacord®) em pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente de infecção pelo SARS-CoV-2	Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
126	02/07/20	Um ensaio clínico randomizado de fase 2 para avaliar a eficácia e a segurança de plasma humano convalescente anti-SARS-CoV-2 em adultos gravemente enfermos com COVID-19	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/ Fiocruz RJ
127	02/07/20	Avaliação do uso de corticósteróide inalatório em pacientes com diagnóstico suspeito ou confirmado de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
128	12/07/20	Protocolo de pesquisa clínica para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal (ozonioterapia) no tratamento da COVID-19 estudo clínico, aberto, fase III, multicêntrico, prospectivo, comparativo, controlado, randomizado para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal no controle precoce da progressão da doença em pacientes com covid19 que apresentem sintomas respiratórios infecciosos agudos	Sociedade Brasileira de Ozonioterapia Médica SOBOM/ SP
129	12/07/20	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado e duplo-cego para uso da Oxigenoterapia Hiperbárica em paciente hospitalizados com Covid-19	Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais- UFMG

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
130	12/07/20	Avaliação da terapia com plasma convalescente em pacientes internados por COVID-19.	Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará- ICS/UFPA
131	12/07/20	Avaliação dos parâmetros evolutivos da hemostasia na infecção por SARS-CoV-2 e estratégias de intervenção através de ensaio clínico adaptativo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
132	12/07/20	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do tocilizumabe em pacientes hospitalizados com pneumonia pela COVID-19. Protocolo MI42528.	Centro Multidisciplinar de Estudos Clínicos CEMEC/SP
133	12/07/20	Protocolo MS200569-0026: Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de M5049 em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19.	Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte.
134	12/07/20	Ensaio clínico fase III duplo-cego, randomizado, controlado com placebo para Avaliação de Eficácia e Segurança em Profissionais da Saúde da Vacina adsorvida COVID-19 (inativada) produzida pela Sinovac	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
135	19/07/20	Revacinação com BCG de profissionais da saúde atuando na pandemia de COVID-19, estratégia preventiva para melhorar resposta imune inata.	Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás- IPTSP/UFG
136	19/07/20	HEROES study- The COVID-19 HEalth caRe wOrkErS (HEROES) study- Estudo multicêntrico internacional	Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro- IPUB/UFRJ
137	19/07/20	Vacinação com BCG para reduzir o impacto do COVID-19 em trabalhadores de saúde após exposição ao coronavírus	Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul- UFMS
138	19/07/20	Um estudo de fase 2/3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança dotratamento com mavrilimumabe (KPL-301) em participantes adultos hospitalizados com pneumonia e hiperinflamação severas causadas pela COVID-19_x000D_Protocolo: KPL-301-C203	Saraiva & Berlinger Ltda- EPP/SP

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
139	19/07/20	Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a segurança e a eficácia de mstt1041a ou uttr1147a em pacientes com pneumonia grave causada por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
140	19/07/20	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, paralelo para tofacitinibe em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein
141	19/07/20	Estudo comparativo da hidroxicloroquina e ivermectina na profilaxia da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da Universidade Federal do Ceará- PROPESQ/UFC

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.